Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 139 del 15 giugno 1992 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale - Gruppo I (70%)

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA — **Roma - Lunedì, 15 giugno 1992** — SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 86

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 27 aprile 1992.

Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano, anche in attuazione della direttiva n. 91/507/CEE.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 27 aprile 1992.

Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano, in attuazione della direttiva n. 91/507/CEE.

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

Visto il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, recante norme di recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali per uso umano;

Visto, in particolare, il comma 11 dell'art. 8 del predetto decreto legislativo, il quale stabilisce che le disposizioni sul contenuto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di una specialità medicinale per uso umano e sui relativi allegati, contenute nei precedenti commi del medesimo art. 8, possono essere modificate o integrate con decreto del Ministro della sanità, in conformità alle direttive ed alle raccomandazioni della Comunità economica europea;

Visto il proprio decreto 19 maggio 1989, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 191 del 17 agosto 1989, contenente istruzioni sulla utilizzazione delle procedure comunitarie d'autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali, nonché sulle documentazioni tecnico-scientifiche da presentare a corredo di ogni domanda di autorizzazione, anche secondo la procedura nazionale;

Vista la direttiva della Commissione delle Comunità europee n. 91/507/CEE del 19 luglio 1991, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee n. L 270 del 26 settembre 1991 e nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - 2ª serie speciale - n. 91 del 25 novembre 1991, che sostituisce l'allegato della direttiva n. 75/318/CEE del Consiglio, relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme e i protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di sperimentazione dei medicinali;

Rilevata l'opportunità di pubblicare le norme di buona pratica clinica espressamente richiamate (con l'espressione «principi di buona prassi clinica») nella «Parte 4» dell'allegato della direttiva della Commissione delle Comunità europee n. 91/507/CEE, nonché di fornire ulteriori indicazioni sulle documentazioni di sperimentazioni cliniche di medicinali;

Decreta:

Art. 1.

1. Le documentazioni da allegare alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano devono essere conformi a quanto previsto dall'allegato della direttiva della Commissione delle Comunità europee n. 91/507/CEE del 19 luglio 1991, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee n. L 270 del 26 settembre 1991 e nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - 2ª serie speciale - n. 91 del 25 novembre 1991.

2. Le norme di buona pratica clinica cui fa rinvio la «Parte 4» dell'allegato della richiamata direttiva n. 91/507/CEE sono riportate nell'allegato 1 del presente decreto.

3. Nel predisporre le documentazioni di cui al comma 1, le aziende interessate dovranno tener conto, oltreché delle raccomandazioni del Consiglio delle Comunità europee n. 83/571/CEE e n. 87/176/CEE, pubblicate, rispettivamente, nella Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee n. L 332 del 28 novembre 1983, e n. L 73 del 16 marzo 1987, delle linee-guida riportate nell'elenco costituente l'allegato 2 del presente decreto.

4. Per quanto non innovato dalla direttiva richiamata al comma 1 e dal disposto del comma 3, restano ferme le disposizioni del decreto ministeriale 19 maggio 1989, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 191 del 17 agosto 1989;

Art. 2.

1. Fatte comunque salve le disposizioni dell'art. 1, le sperimentazioni cliniche effettuate in Italia devono essere condotte in cliniche universitarie, in strutture ospedaliere o in altre strutture a tal fine ritenute idonee dal Ministero della sanità. Ove costituiti in Italia, i comitati etici, in ogni caso conformi alle indicazioni delle norme di buona pratica clinica di cui all'art. 1, comma 2, devono aver sede presso strutture sanitarie o scientifiche di comprovata affidabilità.

Art. 3.

1. Il presente decreto entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della pubblicazione dello stesso e dei relativi allegati, che ne costituiscono parte integrante, nella *Gazzetta ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 27 aprile 1992

Il Ministro: DE LORENZO

ALLEGATO 1

NORME DI BUONA PRATICA CLINICA

INTRODUZIONE

Questo documento va letto ed interpretato alla luce delle direttive CEE n. 65/65 e n. 75/318.

L'obiettivo di queste linee-guida è stabilire i principi dello *standard delle norme di buona pratica clinica (G.C.P.) per la sperimentazione nell'uomo di medicinali* nell'ambito della CEE.

Esse sono in primo luogo indirizzate all'industria farmaceutica, ma anche a tutti coloro che sono coinvolti nella produzione di dati clinici da includersi nelle pratiche regolatorie dei medicinali.

Questi principi sono pertinenti a tutte le quattro fasi della ricerca clinica con medicinali, inclusi gli studi di biodisponibilità e di bioequivalenza e riguardano tutti coloro che intraprendono studi di tipo sperimentale su soggetti umani.

Tutte le parti coinvolte nella valutazione dei medicinali condividono la responsabilità di accettare tali standards e di lavorare secondo essi, in reciproca fiducia e collaborazione.

Prestabilite, sistematiche procedure scritte per l'organizzazione, esecuzione, raccolta di dati, documentazione e verifica degli studi clinici sono necessarie per garantire che i diritti e l'integrità dei soggetti coinvolti nello studio siano completamente protetti e per assicurare la credibilità dei dati e migliorare la qualità etica, scientifica e tecnica degli studi.

Queste procedure comprendono anche la correttezza del disegno statistico come prerequisito essenziale per la credibilità dei dati; inoltre non è etico coinvolgere esseri umani in studi che non siano correttamente pianificati.

In questo modo è possibile confermare che tutti i dati, le informazioni e documenti sono stati adeguatamente generati, registrati e riportati.

GLOSSARIO

Spiegazione dei termini usati in questo documento

1. *Evento avverso/esperienza avversa (A.E.):* qualsiasi evento indesiderato che si manifesti in un soggetto nel corso di uno studio, considerato o meno correlato con il(i) farmaco(i) in studio. Un AE si considera serio quando sia fatale, metta in pericolo di vita il paziente o lo renda inabile, comporti o prolunghi l'ospedalizzazione. Sono altresì sempre considerati AE seri le anomalie congenite e l'insorgenza di tumori.

Un AE *inatteso* è un evento non riportato in precedenza (in relazione al tipo, all'intensità o all'incidenza) sulla Investigator Brochure aggiornata del prodotto, nel piano generale di ricerca del prodotto o altrove.

Quando un AE è stato valutato ed è stato riscontrato un probabile nesso di causalità con il farmaco in esame, deve essere considerato una reazione avversa da farmaco (A.D.R.) (vedi sotto).

2. *Reazione avversa da farmaco (A.D.R.):* una reazione dannosa e non voluta che insorge alle dosi usate normalmente nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di malattie o per modificare funzioni fisiologiche.

Nel caso di studi clinici devono essere considerate A.D.R. danni da sovradosaggio, da abuso/dipendenza e da interazioni del farmaco con altri farmaci.

3. *Audit (di uno studio clinico):* confronto dei dati grezzi e relativi documenti con il rapporto interim o finale per accertare se i dati grezzi siano stati accuratamente registrati, se l'esperimento sia stato eseguito in accordo con il protocollo e con le procedure operative standards (S.O.P.), per ottenere informazioni aggiuntive a quelle fornite dal rapporto finale e per stabilire se siano state utilizzate nella elaborazione dei dati procedure che possano averne compromesso la validità.

L'audit deve essere condotto o da una struttura dello sponsor, ma indipendente da quella responsabile della ricerca clinica, o commissionato ad una struttura esterna.

Un «attestato di audit» è un documento che certifica che un appropriato audit è stato eseguito.

4. *Scheda raccolta dati o scheda paziente (Case Report Form o C.R.F.):* registrazione dei dati e di altre informazioni su ogni soggetto coinvolto nello studio clinico, secondo il protocollo. I dati possono essere raccolti su qualsiasi supporto inclusi quelli magnetici e ottici, purché vi sia l'assicurazione di accurati inserimenti e presentazione dei dati e sia possibile verificarli.

5. *Studio clinico:* ogni studio sistematico su prodotti medicinali condotto sull'uomo (pazienti o volontari sani) allo scopo di scoprirne o verificarne gli effetti e/o identificarne ogni reazione avversa e/o per studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione allo scopo di accertare efficacia e tollerabilità dei prodotti.

6. *Confidenzialità (riguardo ai soggetti):* salvaguardia della riservatezza dei soggetti in studio inclusa la loro identità e tutti i dati clinici personali.

Se le procedure di verifica dei dati richiedono l'accesso a tali informazioni, ciò può essere fatto solo da personale appositamente autorizzato. I dati che rendono possibile l'identificazione devono essere sempre riservati. Il consenso dei soggetti ad accedere a tali documenti al fine di verificare i dati deve ssere ottenuto prima dell'inizio dello studio con l'assicurazione che sarà mantenuta la confidenzialità.

Nel trasmettere un AE o qualunque altra informazione allo sponsor e/o alle autorità competenti, lo sperimentatore deve garantire che la riservatezza del soggetto non sia violata.

7. *Confidenzialità (riguardo al materiale fornito dallo sponsor):* mantenimento del segreto su informazioni confidenziali fornite dallo sponsor concernenti la pianificazione, lo svolgimento, la revisione, l'audit o la valutazione di uno studio clinico.

8. *Organizzazione di ricerca a contratto (Contract Research Organization, C.R.O.):* una struttura scientifica (privata, universitaria o altro) alla quale lo sponsor può demandare alcuni dei suoi compiti e obblighi. Tale contratto deve essere definito per iscritto.

9. *Documentazione:* tutti i documenti in qualsiasi forma (cartacea, magnetica, ottica) che descrivono i metodi e la conduzione dello studio, i fattori influenzanti lo studio ed i provvedimenti presi.

Questi documenti includono il protocollo, copie delle richieste di autorizzazione e delle approvazioni da parte delle autorità e del comitato etico, il curriculum vitae degli sperimentatori, i moduli del consenso informato, i rapporti di monitoraggio, i certificati di audit, la corrispondenza relativa, i valori normali di riferimento, i dati grezzi, le schede raccolta dati compilate ed il rapporto finale.

10. *Comitato etico:* una struttura indipendente, costituita da medici e non, il cui compito è di verificare che vengano salvaguardati la sicurezza, l'integrità e i diritti umani dei soggetti partecipanti ad uno studio, fornendo in questo modo una pubblica garanzia.

I comitati etici debbono essere costituiti ed operare in modo tale che l'idoneità degli sperimentatori, delle strutture e dei protocolli, i criteri di selezione dei gruppi di soggetti per gli studi e l'idoneità delle salvaguardie di riservatezza possano essere obiettivamente ed imparzialmente esaminati indipendentemente dallo sperimentatore, dallo sponsor e dalle autorità coinvolte.

Lo status legale, la costituzione e le richieste regolatorie che riguardano i comitati etici, review boards o istituzioni sanitarie possono variare da Stato a Stato.

Una lista dei componenti il comitato etico con le loro qualifiche ed una descrizione delle procedure operative inclusi i tempi di risposta, deve essere pubblicamente disponibile.

11. *Rapporto finale:* descrizione completa ed esauriente dello studio redatta alla fine dello stesso comprendente una descrizione dei materiali e metodi sperimentali (inclusa la statistica), una presentazione e valutazione dei risultati, le analisi statistiche e un giudizio critico sia clinico che statistico.

12. *Norme di buona pratica clinica (Good Clinical Practice, G.C.P.):* lo standard in base al quale gli studi clinici sono programmati, eseguiti e relazionati in modo che vi sia pubblica garanzia di attendibilità dei dati e di protezione dei diritti, della integrità e della confidenzialità dei soggetti.

13. *Norme di buona fabbricazione (Good Manufacturing Practice, G.M.P.):* la parte della Quality Assurance farmaceutica che garantisce che i prodotti vengano fabbricati e controllati conformemente a standard di qualità appropriati per l'uso proposto e come richiesto dalle specifiche del prodotto.

Ogni riferimento alle G.M.P. deve essere inteso come riferimento alle norme aggiornate di G.M.P. della Comunità economica europea (La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europa, vol. IV - Guida alle norme per la buona fabbricazione dei medicinali).

14. *Consenso informato:* l'assenso volontario di un soggetto a partecipare ad uno studio e la relativa documentazione. Tale assenso dovrebbe essere richiesto solo dopo aver fornito informazioni sullo studio che includano i suoi obiettivi, i potenziali benefici, rischi ed inconvenienti, nonché i diritti e le responsabilità del soggetto in accordo con l'ultima revisione della dichiarazione di Helsinki.

15. *Ispezione:* audit ufficiale condotto dalle autorità competenti presso lo sperimentatore e/o presso lo sponsor per verificare l'aderenza alla G.C.P. come illustrato in questo documento.

16. *Dossier per lo sperimentatore (Investigator Brochure):* raccolta di dati costituita da tutte le informazioni relative note prima dell'inizio di uno studio clinico, comprendente i dati chimici e farmaceutici, di tossicologia, farmacocinetica e farmacodinamica nell'animale oltre ai risultati dei precedenti studi clinici. Deve contenere dati adeguati a giustificare la natura, l'ampiezza e la durata dello studio proposto. Le informazioni debbono venire aggiornate nel corso dello studio, se emergono nuovi dati.

17. *Prodotti in studio:* la formulazione farmaceutica di una sostanza attiva o di un placebo saggiata o utilizzata come confronto in uno studio clinico.

18. *Sperimentatore/i:* una o più persone responsabili dell'attuazione pratica dello studio e dell'integrità, salute e benessere dei soggetti nel corso dello studio.

Lo sperimentatore è:

– una persona adeguatamente qualificata, legalmente autorizzata a svolgere la professione di medico/odontoiatra;

– una persona con istruzione ed esperienza in ricerca in particolare nell'area clinica oggetto dello studio;

– una persona che abbia familiarità con i presupposti e le esigenze dello studio;

– una persona di riconosciuti valori etici ed integrità professionale.

Lo status legale delle persone autorizzate ad operare come sperimentatori può differire nei diversi Stati membri.

Per studi multicentrici può essere nominato uno sperimentatore coordinatore (principale) responsabile del coordinamento degli sperimentatori nei diversi centri.

19. *Medicinale:* il significato dei termini «medicinale» e «sostanza» è riportato nell'articolo 1 della Direttiva CEE n. 65/65 e successive modifiche.

20. *Monitor:* persona designata dallo sponsor o dall'organizzazione di ricerca a contratto (C.R.O.) come responsabile verso lo sponsor o il C.R.O. di monitorare e riferire sullo stato di avanzamento dello studio e di verificare i dati. Il monitor deve avere qualifiche ed esperienza per una competente supervisione di quel particolare studio. Personale tecnico addestrato può coadiuvare il monitor nella raccolta della documentazione e nella successiva elaborazione.

21. *Studio multicentrico:* uno studio condotto secondo un unico protocollo, svolto in differenti sedi, pertanto condotto da più di un ricercatore ma in conformità agli stessi dettagli operativi (vedi sperimentatore/i).

22. *Dossier (file del paziente):* raccolta delle informazioni anagrafiche e mediche riguardanti un paziente o un soggetto (ad esempio, la cartella clinica ospedaliera, ambulatoriale o un fascicolo speciale del soggetto, ecc.). Tale raccolta è necessaria per la verifica dell'autenticità delle informazioni contenute nel C.R.F. e, quando è il caso, per completare o correggere tali informazioni a patto che vengano rispettate le norme che regolano l'accesso a, e l'uso di tali informazioni (vedi confidenzialità).

23. *Protocollo:* un documento che definisce il razionale, gli obbiettivi, il disegno statistico, la metodologia dello studio e le condizioni in base alle quali esso deve essere condotto e gestito. Una lista dei punti che debbono essere inseriti in un protocollo è fornita in «The Recommended Basis for the Conduct of Clinical Trials of Medicinal Products in the Eropean Community».

24. *Quality Assurance:* sistemi e procedure stabiliti per assicurare che lo studio sia condotto e che i dati vengano generati in accordo con la G.C.P., comprese le procedure di comportamento etico, le procedure operative standard (S.O.P.), le relazioni, le qualifiche del personale, ecc.

La validazione avviene attraverso controlli di qualità nel corso dello studio e attraverso audits durante ed al termine dello studio, entrambi applicati sia alle procedure che ai dati.

Il personale coinvolto nel Q.A. deve essere indipendente da quello coinvolto nello svolgimento e nella gestione di uno studio.

25. *Controllo di qualità:* le tecniche e le attività operative intraprese all'interno del sistema di quality assurance per verificare che i requisiti di qualità richiesti siano stati rispettati.

Le attività del controllo di qualità riguardano tutti i membri del gruppo coinvolto nello studio, incluso il personale dello sponsor o del CRO coinvolto nella pianificazione, la conduzione, il monitoraggio, la valutazione, la stesura dei rapporti relativi ad uno studio inclusa l'elaborazione dei dati allo scopo di evitare ai soggetti in studio inutili rischi o che si giunga a errate conclusioni per aver utilizzato dati inattendibili.

26. *Dati grezzi:* registrazioni originali o copie certificate dei dati originali dello studio, clinici e di laboratorio.

27. *Evento avverso serio:* vedi evento avverso.

28. *Dati originali (Source data):* dossier del paziente, registrazioni originali da strumenti automatizzati, tracciati (ECG, EEG), radiografie, note di laboratorio, ecc.

29. *Sponsor:* persona od organizzazione che si assume la responsabilità di intraprendere, gestire e/o finanziare uno studio clinico.

Nel caso in cui uno sperimentatore intraprenda per proprio conto e si assuma la piena responsabilità di uno studio i cui risultati possano poi entrare a fare parte di una domanda di autorizzazione alla commercializzazione, egli stesso assume il ruolo di sponsor.

30. *Procedure operative standard (Standard Operating Procedures, S.O.P.):* istruzioni scritte, dettagliate e standardizzate, fornite dallo Sponsor per la gestione degli studi clinici.

Esse forniscono uno schema generale che permette l'efficace adozione ed esecuzione di tutte le funzioni ed attività per un particolare studio, come descritto in questo documento.

31. *Coordinatore (locale) dello studio:* persona di adeguata esperienza nominata dallo sperimentatore per assisterlo nello svolgimento dello studio nel centro di ricerca.

32. *Soggetto:* un essere umano (paziente o volontario sano) che partecipa ad uno studio clinico.

33. *Audit di uno studio clinico:* vedi audit.

34. *Archivio principale dello studio clinico (Trial Master File):* copia cartacea (hard copy) di tutta la documentazione relativa allo studio.

35. *Evento avverso inatteso:* vedi evento avverso.

36. *Verifica/validazione dei dati:* le procedure intraprese per assicurare che i dati contenuti nel rapporto finale corrispondano alle osservazioni originali. Tali procedure possono essere applicate a dati grezzi, copie cartacee o C.R.F. elettroniche, stampe da computer, analisi statistiche e tabelle (vedi audit, ispezione, controllo di qualità).

Capitolo I

SALVAGUARDIA DEI SOGGETTI PARTECIPANTI ALLO STUDIO E CONSULTAZIONE DEI COMITATI ETICI

Salvaguardia dei soggetti.

1.1 La stesura aggiornata della dichiarazione di Helsinki è il riferimento etico adottato per gli studi clinici; essa deve essere conosciuta e osservata da tutti coloro che sono coinvolti in ricerche sugli esseri umani.

1.2 L'integrità personale e il benessere dei soggetti coinvolti in uno studio è responsabilità primaria dello sperimentatore in rapporto allo studio; ma una garanzia indipendente che i soggetti sono tutelati è fornita da un comitato etico e dal consenso informato, liberamente ottenuto.

Comitati etici.

1.3 Lo sponsor e/o lo sperimentatore devono richiedere il parere del comitato etico competente riguardo alla adeguatezza del protocollo di studio (inclusi gli allegati) e dei materiali e metodi che verranno utilizzati per ottenere e documentare il consenso informato da parte dei soggetti.

1.4 Il comitato etico deve essere informato di ogni successivo emendamento al protocollo e degli A.E. seri o inattesi, insorti nel corso dello studio, che potrebbero influire sulla sicurezza dei soggetti o sul proseguimento dello studio. Il comitato etico va interpellato ove si presenti la necessità di una nuova valutazione degli aspetti etici dello studio.

1.5 I soggetti non debbono essere arruolati nello studio fino a quando il comitato etico preposto non abbia espresso parere favorevole sulle procedure e sulla documentazione. Lo sponsor e lo sperimentatore debbono tenere conto delle raccomandazioni fatte dal comitato etico.

1.6 Nel sottoporre al comitato etico la proposta di uno studio clinico si dovrà richiedere di prendere in considerazione:

a) l'idoneità dello sperimentatore a condurre lo studio proposto, in relazione alla sua qualifica, esperienza, staff di supporto e strutture disponibili, sulla base delle informazioni e disposizione del comitato;

b) l'adeguatezza del protocollo in rapporto agli obiettivi dello studio, la sua validità scientifica, cioè la possibilità di arrivare a conclusioni fondate con la minima esposizione dei soggetti e la giustificazione dei prevedibili rischi ed inconvenienti valutati in rapporto ai previsti benefici per i soggetti e/o altri;

c) l'adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da sottoporre ai soggetti, ai loro parenti, tutori e, se necessario, rappresentanti legali,

d) le modalità da utilizzare per l'arruolamento iniziale, per fornire informazioni complete e per ottenere il consenso. Tutte le informazioni scritte per il soggetto e/o il suo rappresentante legale vanno sottoposte nella loro forma definitiva;

e) le condizioni per il risarcimento/trattamento nel caso di danni o morte di un soggetto attribuibili alla sperimentazione e qualsiasi forma di assicurazione o indennità per coprire la responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor;

f) la misura in cui sperimentatori e soggetti possono essere remunerati/compensati per la partecipazione allo studio.

1.7 Il comitato etico deve esprimere il proprio parere ed i propri suggerimenti per iscritto entro limiti di tempo ragionevoli, identificando chiaramente lo studio, i documenti studiati e la data di esame.

Consenso informato.

1.8 I principi sul consenso informato contenuti nella versione aggiornata della dichiarazione di Helsinki devono essere applicati ad ogni studio clinico.

1.9 Le informazioni relative devono essere fornite, sia a voce che per iscritto, ogni volta che ciò sia possibile.

Nessun soggetto può essere obbligato a partecipare ad uno studio. Ai soggetti, e loro parenti, tutori o, se necessario, rappresentanti legali deve essere data ampia opportunità di informarsi sui dettagli dello studio. L'informazione deve chiarire che il rifiuto di partecipare allo studio o l'abbandono di esso in qualsiasi momento non andrà a discapito delle successive cure del soggetto. Ai soggetti deve essere concesso tempo sufficiente per decidere se vogliono o meno partecipare allo studio.

1.10 Il soggetto deve essere informato (e deve acconsentire) che i suoi dati personali possano essere esaminati dalle autorità competenti e da persone appositamente autorizzate nel corso dell'audit, ma che le informazioni personali saranno trattate come strettamente confidenziali e non rese pubbliche.

1.11 Il soggetto deve avere accesso a tutte le informazioni relative alle procedure di risarcimento e trattamento nel caso di eventuali danni/menomazioni derivanti dalla sua partecipazione allo studio.

1.12 Se un soggetto acconsente a partecipare dopo una completa ed esauriente esposizione dello studio (che includa i suoi scopi, i benefici attesi per i soggetti e/o altre persone, i trattamenti di confronto/placebo,rischi e inconvenienti — per es. procedimenti invasivi — e, quando appropriato, una illustrazione della terapia medica alternativa standard riconosciuta), il consenso deve essere registrato in modo appropriato.

Il consenso deve essere documentato o dalla firma datata del soggetto o dalla firma di un testimone indipendente che attesta l'assenso del soggetto.

In ogni caso la firma conferma che il consenso si basa sulla comprensione dell'informazione e che il soggetto ha scelto liberamente di partecipare senza pregiudizio dei diritti legali ed etici, mentenendo la facoltà di recedere dallo studio senza l'obbligo di dare alcuna giustificazione a meno che si sia verificato un A.E.

1.13 Se il soggetto non è in grado di dare di persona il consenso (per esempio se è in stato di incoscienza o è affetto da grave malattia mentale o minorazione fisica), l'inclusione di un paziente di questo tipo può essere accettabile se il comitato etico è, in linea di principio, d'accordo e se lo sperimentatore ritiene che la partecipazione allo studio favorirà il benessere e l'interesse del soggetto.

L'assenso di un rappresentante legalmente valido che la partecipazione favorirà il benessere e l'interesse del soggetto dovrebbe anch'esso essere registrato con una firma datata.

Nel caso che nè un consenso informato scritto nè un consenso verbale testimoniato firmato siano possibili, il fatto deve essere documentato e motivato da parte dello sperimentatore.

1.14 Il consenso deve sempre essere firmato dal soggetto nel caso di studio non terapeutico, cioè quando non vi è beneficio clinico diretto per il soggetto.

1.15 Qualunque informazione si renda disponibile durante lo studio che possa avere rilevanza per i soggetti coinvolti deve essere portata alla loro conoscenza dallo sperimentatore.

Capitolo II

RESPONSABILITÀ

Nota: le responsabilità relative alla gestione dei dati, all'archiviazione, alla elaborazione statistica e al quality assurance, sono incluse nei capitoli successivi.

Sponsor.

2.1 Lo sponsor deve approntare dettagliate procedure operarive standard (S.O.P.) in accordo con la G.C.P. ed è responsabile della conduzione di un audit interno dello studio. Lo sponsor deve accordarsi con lo sperimentatore per la distribuzione delle responsabilità (vedi paragrafo 2.3/K).

2.2. Sponsor e sperimentatore devono concordare sul protocollo e sottoscriverlo in segno di accettazione dei dettagli dello studio clinico e dei sistemi di raccolta dei dati (ad esempio la C.R.F.).

Qualsiasi modifica apportata al protocollo deve essere accettata dallo sponsor e dallo sperimentatore prima di venire applicata: ogni accordo di questo genere deve essere documentato.

2.3 Responsabilità particolari dello sponsor:

a) scegliere lo sperimentatore tenendo conto dell'adeguatezza e della disponibilità della sede in cui si svolgerà lo studio e delle strutture ed assicurandosi delle qualifiche e della disponibilità dello sperimentatore per l'intera durata dello studio; assicurarsi che lo sperimentatore sia d'accordo ad intraprendere lo studio secondo il protocollo, in accordo con le presenti linee guida di G.C.P., inclusa l'accettazione delle procedure di verifica, dell'audit e dell'ispezione;

b) fornire allo sperimentatore tutte le informazioni chimico-farmaceutiche, tossicologiche, farmacologiche e cliniche (inclusi studi clinici precedenti o in corso) adeguate a giustificare la natura, l'ampiezza e la durata dello studio, come presupposto alla pianificazione dello studio, e informare lo sperimentatore su ogni nuovo dato pertinente che emerga durante lo studio.

Tutte le informazioni pertinenti devono essere incluse nel *dossier per lo sperimentatore* (Investigator Brochure) che deve essere integrato e/o aggiornato dallo sponsor ogni volta che nuove informazioni di rilievo si rendano disponibili;

c) trasmettere alle autorità competenti (quando previsto) notifiche e/o richieste di autorizzazione ed assicurare la trasmissione di ogni documento necessario al comitato etico e la comunicazione di ogni modifica, emendamento o violazione del protocollo nel caso in cui il cambiamento possa influire sulla sicurezza dei soggetti, e informare lo sperimentatore e le autorità competenti nel caso in cui lo studio venga interrotto con le ragioni di tale interruzione;

d) fornire i prodotti medicinali in ricerca pienamente caratterizzati, preparati in accordo con la G.M.P., opportunamente confezionati ed etichettati in modo da garantire eventuali procedure «in cieco».

Un sufficiente numero di campioni di ciascun lotto e una documentazione delle caratteristiche analitiche e delle specifiche devono essere conservati come riferimento, in modo da rendere possibile, da parte di un laboratorio indipendente, un controllo dei prodotti in studio, ad esempio per la bioequivalenza.

Devono essere registrate le quantità di prodotti medicinali in studio con i relativi numeri di lotto. Lo sponsor deve assicurarsi che lo sperimentatore, presso il suo reparto, organizzi un sistema per la sicura gestione, conservazione e per l'uso dei prodotti sperimentali consegnatigli;

e) designare, assicurandosi del loro continuo addestramento, monitor adatti e appropriamente preparati ed addestrati ed il loro personale di supporto allo studio clinico;

f) designare apposite persone e/o comitati a scopo di coordinamento dello studio, di supervisione, di gestione dei dati, della loro elaborazione statistica e della stesura di rapporti sullo studio;

g) prendere immediatamente in esame, insieme allo sperimentatore, tutti gli A.E. seri e adottare adeguati provvedimenti necessari a salvaguardare i soggetti coinvolti nello studio riferendo gli A.E. alle autorità competenti secondo le norme previste;

h) informare immediatamente lo sperimentatore di qualsiasi notizia di immediata rilevanza che divenga disponibile nel corso dello studio ed assicurare che il comitato etico sia informato dallo sperimentatore quando ciò sia richiesto;

i) assicurare la preparazione di un esauriente rapporto finale sullo studio idoneo per scopi regolatori sia che lo studio sia stato o meno portato a termine. Possono essere richiesti aggiornamenti relativi alla sicurezza.

Per studi a lungo termine le autorità possono richiedere un rapporto annuale;

j) provvedere ad un adeguato risarcimento/trattamento dei soggetti nel caso di danni o morte correlati allo studio e garantire allo sperimentatore una copertura sotto il profilo legale e finanziario, eccetto che in casi di richieste di risarcimento derivanti da negligenza e/o imperizia.

k) accordarsi con lo sperimentatore sulla distribuzione delle responsabilità nella gestione dei dati, la elaborazione statistica, la relazione sui risultati ed i criteri di pubblicazione.

Monitor.

2.4 Il monitor è il principale tramite di comunicazione tra lo sponsor e lo sperimentatore.

Responsabilità del monitor:

a) lavorare in accordo con le S.O.P. prestabilite, visitare lo sperimentatore prima, durante e dopo lo studio per controllare l'aderenza al protocollo ed assicurare che tutti i dati siano correttamente e completamente registrati e riportati e che il consenso informato venga ottenuto e registrato per tutti i soggetti prima della loro partecipazione allo studio;

b) assicurarsi che la sede in cui si svolgerà lo studio abbia adeguato spazio, strutture (inclusi i laboratori), attrezzature, personale e che sia possibile arruolare un numero adeguato di soggetti per la durata dello studio;

c) assicurarsi che il personale che coadiuva lo sperimentatore nello studio sia stato adeguatamente informato e operi conformemente ai dettagli dello studio;

d) assicurare e rendere possibile la pronta comunicazione tra lo sperimentatore e lo sponsor in qualsiasi momento;

e) confrontare i dati sulla scheda paziente (C.R.F.) con i dati originali (source data) ed informare lo sperimentatore di ogni errore o omissione;

f) controllare che la conservazione, la distribuzione, la restituzione e la documentazione relativi ai prodotti medicinali sperimentali siano sicuri ed appropriati ed in accordo con le norme locali (vedi paragrafo 2.5. j));

g) assistere lo sperimentatore in ogni necessaria procedura di notifica/richiesta;

h) assistere lo sperimentatore nel relazionare allo sponsor i dati ed i risultati dello studio;

i) trasmettere allo sponsor e al comitato di coordinamento dello studio (Steering Committee), se esiste, un rapporto scritto dopo ogni visita (rapporto di monitoraggio) e dopo ogni contatto telefonico di rilievo, lettere ed altri documenti di contatto con lo sperimentatore (concetto di «audit paper trail»).

Sperimentatore.

2.5 Responsabilità dello sperimentatore:

a) essere pienamente a conoscenza delle proprietà del farmaco in studio descritte nel dossier per lo sperimentatore (Investigator Brochure);

b) assicurarsi di avere tempo a sufficienza per eseguire e portare a compimento lo studio, di avere personale e strutture (inclusi i laboratori) adeguati e disponibili per tutta la durata dello studio ed assicurarsi che altri studi non distolgano personale essenziale o strutture dallo studio in oggetto;

c) procurarsi dati retrospettivi sul numero di pazienti che avrebbero soddisfatto i criteri di inclusione proposti in periodi di tempo precedenti lo studio, per assicurare un adeguato ritmo di arruolamento;

d) trasmettere allo sponsor e, quando richiesto, alle autorità preposte, un curriculum vitae aggiornato ed altre credenziali;

e) accettare e firmare il protocollo con lo sponsor e confermare per iscritto di averlo letto, capito e di voler operare in accordo con il protocollo e con la G.C.P. accettando la supervisione del monitor e le procedure di controllo e concordare con lo sponsor i criteri di pubblicazione;

f) nominare (se è il caso) un coordinatore locale, che lo assista nella gestione dello studio;

g) sottoporre notifiche e/o richieste di autorizzazioni agli organismi preposti inclusi gli amministratori dell'ospedale, e al comitato etico congiuntamente con lo sponsor quando previsto;

h) fornire informazioni a tutto il personale coinvolto nello studio o in altri aspetti del trattamento del paziente;

i) ottenere il consenso informato dei soggetti prima dell'arruolamento nello studio, in accordo coi principi descritti nelle sezioni da 1.8 a 1.15;

j) stabilire una procedura riguardante i prodotti medicinali in studio che assicuri la corretta ricezione del prodotto fornito dallo sponsor da parte di una persona responsabile (ad esempio un farmacista); assicurarsi che la ricezione di tali prodotti venga registrata; che i prodotti vengano correttamente e sicuramente conservati e gestiti; che i prodotti in studio vengano somministrati soltanto ai soggetti ammessi allo studio in accordo con il protocollo; che il prodotto inutilizzato venga restituito allo sponsor.

Alla fine dello studio deve essere possibile verificare la corrispondenza fra documenti di consegna e documenti attestanti l'utilizzazione e la restituzione del materiale inutilizzato. Dovranno essere spiegate eventuali discrepanze. I certificati di consegna e restituzione devono essere firmati;

k) gestire le procedure e la documentazione di codifica con meticolosa cura ed assicurarsi che il codice individuale venga aperto solo come previsto dal protocollo e che il monitor sia consultato/informato quando ciò avviene;

l) raccogliere, registrare e riportare i dati correttamente;

m) avvisare immediatamente (con documentazione) lo sponsor e se è il caso il comitato etico (e l'autorità preposta quando richiesto) dell'insorgenza di A.E. seri e prendere i provvedimenti necessari a garantire la salvaguardia dei soggetti;

n) rendere disponibili tutti i dati allo sponsor, monitor e/o autorità preposta (quando richiesto) a scopo di verifiche, audit, ispezione;

o) firmare e trasmettere i dati (schede paziente, C.R.F.), i risultati e le interpretazioni (analisi e rapporti) relativi allo studio, allo sponsor e alle autorità quando richiesto.

Gli sperimentatori che collaborano ed i responsabili delle analisi (incluse quelle statistiche) e della interpretazione dei risultati debbono anch'essi firmare;

p) accettare e sottoscrivere il rapporto finale dello studio.

Negli studi multicentrici può bastare la firma del coordinatore, se previsto dal protocollo;

q) assicurare la confidenzialità delle informazioni riguardanti i soggetti e dei dati forniti dallo sponsor da parte di tutto il personale coinvolto dallo studio;

r) osservare i seguenti punti particolarmente connessi alla cura dei pazienti:

– se è il caso, una unità di rianimazione pienamente funzionante deve essere immediatamente a disposizione in caso di emergenza;

– lo sperimentatore è responsabile, dal punto di vista medico, dei soggetti che sono sotto le cure nel corso dello studio e deve assicurare che ad essi verranno fornite cure mediche adeguate anche dopo il termine dello studio;

– alterazioni degli esami di laboratorio clinicamente rilevanti o osservazioni cliniche di rilievo devono essere seguite nell'interesse del paziente anche dopo il completamento dello studio;

– se è il caso, i soggetti coinvolti in uno studio dovrebbero essere forniti di un documento riportante l'informazione che essi partecipano ad uno studio. Dovrebbe essere fornito un indirizzo ed un numero di telefono cui rivolgersi nel caso si rendessero necessari provvedimenti per il paziente in altra sede;

– nella cartella clinica deve essere chiaramente indicato che il soggetto partecipa ad uno studio clinico;

– normalmente, se il paziente è d'accordo, si dovrebbe informare il medico di famiglia.

Capitolo III

GESTIONE DEI DATI

Sperimentatore.

3.1 Lo sperimentatore si impegna a garantire che le osservazioni ed i dati siano accuratamente ed esaurientemente registrati sulla scheda paziente (C.R.F.) che firmerà.

3.2 La computerizzazione dei dati è possibile se controllata come raccomandato dalle norme di Good Manufacturing Practice della CEE.

3.3 Se i dati vengono inseriti direttamente in un computer deve essere sempre salvaguardata la garanzia di validazione che includa un print out datato e firmato e back up records.

I sistemi computerizzati devono essere validati ed una descrizione dettagliata per il loro uso deve essere allestita e mantenuta aggiornata.

3.4 Qualsiasi correzione sulla scheda paziente (C.R.F.) o sui dati grezzi deve essere apportata in modo da non rendere illeggibile il dato originale. I dati corretti debbono essere inseriti con il motivo della correzione, con la data e la sigla dello sperimentatore. Nel caso di elaborazione elettronica dei dati, possono accedere ai dati per inserirli o modificarli solo persone autorizzate, e cambiamenti o cancellature devono essere registrati.

3.5 Se i dati vengono modificati nel corso della elaborazione, la modifica deve essere documentata ed il sistema validato.

3.6 I dati di laboratorio con i valori normali di riferimento devono essere sempre registrati sulla scheda (C.R.F.) o allegati ad essa.

Valori che cadono al di fuori di limiti di riferimento clinicamente accettabili o che differiscono in modo marcato dai valori precedenti devono essere valutati e commentati dallo sperimentatore.

3.7 Dati diversi da quelli richiesti dal protocollo possono essere riportati sul C.R.F. indicandoli chiaramente come dati aggiuntivi e la loro importanza sarà spiegata dallo sperimentatore.

3.8 Le unità di misura devono essere sempre definite e le trasformazioni di unità devono essere indicate e documentate.

3.9 Lo sperimentatore deve tenere sempre una documentazione riservata che gli permetta la sicura identificazione di ciascun paziente.

Sponsor/monitor.

3.10 Lo sponsor deve usare programmi validati ed esenti da errori per la elaborazione dei dati con adeguata documentazione per l'utente.

3.11 Il monitor deve prendere misure appropriate volte ad evitare che sfuggano dati mancanti o l'inserimento di incoerenze logiche. Se un computer assegna automaticamente i dati mancanti, ciò deve essere dichiarato.

3.12 Se vengono utilizzati sistemi elettronici di elaborazione dei dati oppure sistemi di inserimento a distanza, devono essere disponibili S.O.P. per tali sistemi. Tali sistemi devono essere progettati per permettere correzioni dopo il caricamento e le correzioni devono apparire in un file per l'audit (vedi 3.4 e 3.16).

3.13 Lo sponsor deve assicurare la massima accuratezza possibile nella trasformazione dei dati. Deve essere sempre possibile comparare la stampa dei dati con le osservazioni ed i dati originali.

3.14 Lo sponsor deve essere in grado di identificare tutti i dati inseriti, relativi ad un singolo soggetto, tramite un codice non ambiguo (vedi 3.9).

3.15 Se i dati vengono trasformati nel corso della elaborazione, la trasformazione deve essere documentata ed il metodo validato.

3.16 Lo sponsor deve tenere un elenco delle persone autorizzate ad apportare correzioni e deve proteggere l'accesso ai dati con appropriati sistemi di protezione.

Archiviazione dei dati.

3.17 Lo sperimentatore deve organizzare la conservazione dei codici di identificazione dei pazienti per almeno 15 anni dopo il termine o la sospensione dello studio.

I dossier dei pazienti (cartella clinica) ed altri dati originali devono essere conservati per il periodo massimo consentito dall'ospedale, l'istituzione o lo studio privato, ma per non meno di 15 anni.

Lo sponsor, o successivo proprietario, deve conservare tutta l'altra documentazione relativa allo studio per tutta la durata dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto. I dati archiviati possono essere conservati su microfiche o registrati elettronicamente purché vi sia un back up e da questo si possa ottenere una copia cartacea del materiale ove richiesto.

3.18 Il protocollo, la documentazione, le autorizzazioni e tutti gli altri documenti inerenti allo studio, inclusi i certificati attestanti che procedure soddisfacenti di audit e di ispezione hanno avuto luogo devono essere conservate dallo sponsor in un archivio principale dello studio (Trial Master File).

3.19 I dati sugli A.E. debbono sempre essere inclusi nell'archivio principale dello studio.

3.20 Il rapporto finale deve essere conservato dallo sponsor, o dal successivo proprietario, per i 5 anni successivi alla fine dell'autorizzazione alla commercializzazione del prodotto. Qualsiasi cambiamento di proprietà dei dati deve essere documentato.

3.21 Tutti i dati e i documenti devono essere disponibili nel caso vengano richiesti dalle autorità competenti.

Lingua.

3.22 Tutte le informazioni scritte e altro materiale da usarsi dal paziente o dal personale paramedico deve essere in una lingua chiaramente comprensibile agli stessi.

3.23 Le autorità competenti si sono accordate di accettare schede paziente (C.R.F.) compilate in inglese.

Capitolo IV

STATISTICA

4.1 Il ricorso ad un esperto in biostatistica è necessario prima e durante tutto lo studio, dall'impostazione del protocollo fino alla stesura del rapporto finale.

4.2 Lo sponsor e lo sperimentatore devono accordarsi sulla sede e la persona che condurrà la elaborazione statistica.

Disegno sperimentale.

4.3 La validità scientifica di uno studio clinico e la credibilità dei dati dipendono innanzitutto dal disegno dello studio. In caso di studi comparativi il protocollo dovrebbe pertanto contenere:

a) un razionale a priori sulla differenza tra trattamenti che lo studio è chiamato a rilevare e la potenza per rilevare questa differenza sulla base di informazioni scientifiche e cliniche nonché sulla base di un giudizio professionale sul significato clinico delle differenze statistiche;

b) le misure adottate per evitare errori sistematici ("bias") ed in particolare i metodi di randomizzazione, se pertinenti.

Randomizzazione e studi in cieco.

4.4 Nel caso di randomizzazione dei soggetti, la procedura deve essere documentata. Quando viene fornito un codice sigillato per ogni trattamento individuale in uno studio in cieco, randomizzato, una copia deve essere conservata dallo sponsor e una dallo sperimentatore.

4.5 In caso di studi in cieco, il protocollo deve indicare i casi nei quali il codice può/deve essere aperto.

Deve essere possibile accedere al tipo di trattamento individuale in casi di emergenza. Il sistema deve permettere l'accesso alla chiave di randomizzazione di un soggetto per volta.

Se il codice viene aperto ciò deve essere giustificato sulla scheda paziente (C.R.F.).

Analisi statistica.

4.6 Il tipo di analisi statistica da utilizzarsi deve essere specificato nel protocollo ed ogni successiva deviazione da tale piano deve essere descritta e giustificata nel rapporto finale. La pianificazioine dell'analisi e la sua successiva esecuzione devono essere condotte e supervisionate da uno statistico identificato, appropriatamente qualificato ed esperto. Le possibilità di, e le circostanze in cui, produrre rapporti ad interim devono essere anche specificate nel protocollo.

4.7 Lo sperimentatore ed il monitor devono assicurare che i dati siano di elevata qualità nel momento della loro raccolta e lo statistico deve assicurare l'integrità dei dati nel corso della loro elaborazione.

4.8 I risultati delle analisi dovrebbero essere presentati in modo da facilitare l'interpretazione della loro importanza clinica ad esempio stimando l'effetto dei trattamenti, dimensioni ed intervalli di confidenza piuttosto che limitarsi solamente ai test di significatività.

4.9 Nel corso della analisi statistica deve essere fatta una lista dei dati mancanti, inutilizzati e spuri.

Tutte le omissioni di questo tipo devono essere documentate per permettere un loro esame.

Capitolo V

QUALITY ASSURANCE (Q.A.)

5.1 Un sistema di Q.A., comprendente tutti gli elementi descritti in questo capitolo e nelle corrispondenti parti del glossario, deve essere istituito e reso operativo dallo sponsor.

5.2 Tutte le osservazioni ed i rilievi devono poter essere verificabili. Questo é particolarmente importante per la credibilità dei dati e per assicurare che le conclusioni presentate siano derivate correttamente dai dati grezzi.

I procedimenti di verifica devono essere, quindi, specificati e giustificati. Un campionamento basato su procedure statistiche può essere un metodo accettabile di verifica dei dati in ogni studio.

5.3 Il controllo di qualità deve essere applicato ad ogni stadio della gestione dei dati per assicurare che tutti i dati siano attendibili e siano stati elaborati correttamente.

5.4 L'audit da parte dello sponsor deve essere condotto da persone/strutture indipendenti da quelle responsabili dello studio.

5.5 Alcune o tutte le raccomandazioni, le richieste o i documenti indicati in queste linee-guida, possono essere soggette, e devono essere disponibili, ad un procedimento di audit da parte dello sponsor o di una organizzazione indipendente da esso designata o da parte delle autorità competenti (ispezione).

5.6 La sede dello studio, le strutture ed i laboratori e tutti i dati, inclusi quelli originali (source data) e la documentazione devono essere disponibili per l'ispezione da parte delle autorità competenti.

ALLEGATO ALLE NORME DI BUONA PRATICA CLINICA

1. *Introduzione.*

Questo allegato ha lo scopo di fornire una guida su alcuni aspetti pratici degli studi clinici. Esso include la maggior parte delle istruzioni contenute nelle «Raccomandazioni di base per lo svolgimento di prove cliniche di medicinali nella Comunità europea» («La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea», III, 1989).

Dal momento che parti delle linea guida «Raccomandazioni di base per lo svolgimento di prove cliniche» sono ora incluse in questo allegato, la linea guida verrà coerentemente revisionata.

2. *Premesse generali.*

È importante per chiunque prepari uno studio su un prodotto medicinale nell'uomo, che i problemi specifici di un particolare studio clinico vengano approfonditamente considerati e che le soluzioni scelte siano scientificamente valide ed eticamente giustificate. Bisogna sottolineare che questa responsabilità va ripartita tra sponsor dello studio e sperimentatori clinici interessati. Inoltre, considerando la strategia relativa alla valutazione clinica di nuovi principi attivi, si raccomanda vivamente di impostare e di pianificare i singoli studi come parte di un insieme di sperimentazioni logicamente costruito.

3. *Definizione degli studi clinici.*

In questo contesto, per studio clinico su medicinale (i) si intende ogni studio sistematico sull'uomo, sia paziente che volontario non-paziente, al fine di scoprire o verificare gli effetti e/o di identificare ogni reazione avversa al(i) prodotto(i) in esame, e/o di studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione al fine di accertarne l'efficacia e la sicurezza.

Gli studi clinici vengono generalmente classificati in fasi dalla I alla IV. Non è possibile tracciare confini precisi tra le singole fasi, ed esistono al riguardo opinioni discordi sui dettagli e sulla metodologia. Qui di seguito vengono in breve definite le singole fasi, in base alle finalità relative allo sviluppo clinico dei prodotti medicinali.

a) Fase I.

Primi studi su un nuovo principio attivo condotti nell'uomo spesso su volontari sani. Lo scopo è quello di fornire una valutazione preliminare sulla sicurezza ed un primo profilo della farmacocinetica e della farmacodinamica del principio attivo nell'uomo.

b) Fase II.

Studi terapeutici pilota. Lo scopo è quello di dimostrare l'attività e di valutare la sicurezza a breve termine di un principio attivo in pazienti affetti da una malattia o da una condizione clinica per la quale il principio attivo è proposto. Gli studi vengono condotti su un numero limitato di soggetti e spesso, in uno stadio più avanzato, secondo uno schema comparativo (es. controllato con placebo). Questa fase ha anche lo scopo di determinare un appropriato intervallo di dosi e/o schemi terapeutici e (se possibile) di identificare il rapporto dose/risposta, al fine di fornire le migliori premesse per pianificare studi terapeutici più estesi.

c) Fase III.

Studi su gruppi di pazienti più numerosi (e possibilmente diversificati) al fine di determinare il rapporto sicurezza/efficacia a breve e lungo termine delle formulazioni del principio attivo, come pure di valutarne il valore terapeutico assoluto e relativo. L'andamento e le caratteristiche delle più frequenti reazioni avverse devono essere indagati e si devono esaminare le specifiche caratteristiche del prodotto (es. interazioni clinicamente rilevanti tra farmaci, fattori che inducono differenti risposte, quali l'età, ecc.) Il programma sperimentale dovrebbe essere preferibilmente a doppio cieco randomizzato, ma altri disegni possono esser accettabili, come, ad esempio, nel caso di studi a lungo termine sulla sicurezza. Generalmente le condizioni degli studi dovrebbero essere il più possibile vicine alle normali condizioni di uso.

d) Fase IV.

Studi condotti dopo la commercializzazione del(i) prodotto(i) medicinale(i), anche se sulla definizione di questa fase non vi è un completo accordo. Gli studi di fase IV sono condotti sulla base delle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio (per esempio, farmacovigilanza o valutazione del valore terapeutico). Secondo i casi, gli studi di fase IV richiedono condizioni sperimentali (che includono almeno un protocollo) simili a quelle sopra descritte per gli studi pre-marketing. Dopo che un prodotto è stato posto sul mercato, gli studi clinici miranti ad indagare, ad esempio, nuove indicazioni, nuove vie di somministrazione o nuove associazioni, vanno considerati come studi su nuovi prodotti medicinali.

4. *Provvedimenti per garantire condizioni sperimentali ottimali.*

Deve essere redatto e rispettato un protocollo sperimentale (vedi punto 6) ed adeguate istruzioni debbono essere trasmesse a tutte le persone coinvolte.

Le condizioni delle strutture nelle quali lo studio viene condotto debbono essere ben predisposte ed accuratamente preparate. Esse debbono avere un sufficiente livello qualitativo in relazione, ad esempio, al controllo dei pazienti/volontari sani, al personale, alle strutture di laboratorio (se necessario) alle disposizioni in caso di emergenza, ecc.

Infine, prima che lo studio clinico abbia inizio, è necessario che venga chiaramente definita la ripartizione delle responsabilità tra sponsor, monitor, sperimentatore ed i collaboratori.

5. *Dati propedeutici allo studio clinico.*

I dati chimici, farmaceutici, e di farmacotossicologia animale sulla sostanza e/o sulla forma farmaceutica in esame debbono essere disponibili e venire valutati con competenza professionale prima che un nuovo prodotto venga impiegato in studi clinici. È necessario sottolineare la responsabilità dello sponsor nel fornire una documentazione esauriente, completa e pertinente, ad esempio mediante il dossier per lo sperimentatore.

Se un principio attivo deve essere studiato in fase II, III e IV, bisogna considerare tutti i dati esistenti relativi a ricerche sull'uomo. Prima di iniziare gli studi di fase II, è obbligatorio disporre dei risultati dei precedenti studi di farmacologia clinica. A prescindere dagli effetti sulle funzioni bersaglio, è necessario che siano stati indagati i possibili effetti su altri importanti organi ed apparati in seguito alla somministrazione di adeguati dosaggi, anche se ciò potrebbe non essere possibile per tutti gli studi. Debbono essere presi in esame i risultati degli studi di cinetica sul principio attivo, la sua distribuzione e/o eliminazione, possibilmente ricorrendo a più vie di somministrazione, nonché i risultati di altre ricerche in base alle quali è stata operata la scelta della dose, come, ad esempio, gli studi sui rapporti dose/risposta e/o concentrazione/effetto e quelli relativi alla sicurezza. Prima di iniziare gli studi di fase III, bisogna prendere in esame i risultati dei precedenti studi clinici. Va tenuta in considerazione la possibilità di interazioni con prodotti medicinali contenenti altri principi attivi.

6. *Protocollo sperimentale.*

Uno studio ben concepito si fonda essenzialmente su un protocollo completo, approfonditamente ponderato e ben strutturato.

Il protocollo deve contenere, ove necessarie, le informazioni riportate nel seguente elenco o per lo meno tale elenco deve essere considerato per qualunque studio previsto.

6.1. *Informazioni generali:*

a) titolo del progetto;

b) nome dello(gli) sperimentatore(i) clinico(i) responsabile(i)dello studio e nomi di altri eventuali partecipanti e loro qualifica professionale (es. dottore in medicina, biochimico, infermiere, statistico, ecc.);

c) nome dello sponsor, se esiste;

d) l'ospedale, il reparto, il gruppo di medici presso i quali lo studio avrà luogo (affiliazione, indirizzi).

6.2. *Giustificazione e obiettivi:*

a) scopo dello studio;

b) motivo della sua esecuzione;

c) punti essenziali del problema e premesse teoriche con riferimento alla letteratura pertinente.

6.3. *Etica:*

a) considerazioni etiche generali relative allo studio;

b) descrizione delle modalità di come i pazienti e/o i volontari sani vengono informati ed il loro consenso viene ottenuto;

c) possibili motivi per non richiedere il consenso informato.

6.4. *Programma cronologico generale:*

a) descrizione dei tempi dello studio (con date), cioè: inizio, fase sperimentale e termine;

b) giustificazione dei tempi programmati, per esempio alla luce dell'estensione degli studi di sicurezza sui principi attivi/prodotti medicinali, del decorso della malattia in esame e della durata prevista del trattamento.

6.5. *Disegno sperimentale:*

a) indicazione del tipo di studio, per esempio studio controllato, studio pilota e, possibilmente, indicazione della fase in cui ricade;

b) descrizione del metodo di randomizzazione, comprendente le modalità procedurali e pratiche;

c) descrizione del disegno sperimentale (per esempio: gruppi paralleli, disegno cross-over) e delle tecniche di cecità prescelte (es.: doppia cecità, singola cecità);

d) indicazione degli altri criteri adottati per ridurre gli errori sistematici (bias).

6.6. *Selezione dei soggetti:*

a) indicazione delle caratteristiche (pazienti/volontari sani) incluse età, sesso, gruppo etnico, fattori prognostici, etc., a seconda del caso;

b) chiara enunciazione dei criteri diagnostici per l'ammissione;

c) esaurienti criteri di inclusione/esclusione nello studio e per il ritiro del paziente nel corso dello stesso.

6.7. *Trattamento:*

a) chiara descrizione del(i) prodotto(i) da impiegare (nelle formulazioni definitive, non farmaci di laboratorio), e giustificazioni dei dosaggi da usare;

b) descrizione del trattamento riservato al(i) gruppo(i) e/o ai periodi di controllo (placebo, altri prodotti, etc.);

c) via di somministrazione, dosaggio, schema posologico, periodi di trattamento per il prodotto in esame contenente il principio attivo e per il(i) prodotto(i) di confronto;

d) regole per l'utilizzo di trattamenti concomitanti;

e) precauzioni da adottare per garantire un uso sicuro dei prodotti;

f) criteri per promuovere e controllare una scrupolosa aderenza alle istruzioni prescritte (controllo della compliance).

6.8. *Valutazione della efficacia:*

a) specificazione dei parametri di attività da utilizzare;

b) descrizione di come gli effetti sono misurati e registrati;

c) tempi e periodi di registrazione degli effetti;

d) descrizione di particolari analisi e/o controlli da effettuare (farmacocinetici, clinici, laboratoristici, radiologici, etc.).

6.9. *Eventi avversi:*

a) metodi di registrazione degli eventi avversi;

b) provvedimenti previsti per affrontare le complicazioni;

c) informazioni su dove sarà conservato il codice individuale e di come potrà essere aperto in caso di emergenza;

d) dettagli per la segnalazione di eventi avversi, comprendenti da chi ed a chi deve essere fatta la segnalazione stessa nonché i tempi entro cui deve essere trasmessa.

6.10. *Dettagli pratici:*

a) un meticoloso e dettagliato piano dei vari stadi e procedure al fine di controllare e supervisionare lo studio nel modo più efficace;

b) specificazione ed istruzioni per prevedibili deviazioni dal protocollo;

c) assegnazione di compiti e responsabilità nel gruppo di ricerca e loro coordinamento;

d) istruzioni al personale, includenti una descrizione dello studio;

e) indirizzi, numeri telefonici, etc., che consentano ad ogni membro del personale di contattare il gruppo di ricerca a qualsiasi ora;

f) considerazioni, eventuali, su problemi di riservatezza.

6.11. *Gestione dei dati:*

a) procedure per gestire ed elaborare i dati dell'efficacia e degli eventi avversi relativi al prodotto in studio;

b) procedure per la tenuta di appositi elenchi e registrazioni per ciascun soggetto che prende parte allo studio. Le registrazioni devono permettere una facile identificazione del singolo paziente o volontario sano. Deve essere compresa una copia della scheda raccolta dati (Case Report Form-CRF).

6.12. *Valutazione:*

a) una dettagliata esposizione su come deve essere valutata la risposta;

b) metodi di enumerazione e calcolo degli effetti terapeutici;

c) descrizione di come comportarsi con i soggetti ritirati od usciti prematuramente dallo studio e di come inserirli nel rapporto;

d) controllo di qualità dei metodi e delle procedure di valutazione.

6.13. *Statistica:*

a) accurata descrizione dei metodi statistici da impiegare;

b) numero di pazienti che si prevede di arruolare. Ragioni per la scelta delle dimensioni del campione, comprendenti considerazioni sulla (o calcolo della) potenza dell'esperimento e sua giustificazione clinica;

c) descrizione della unità statistica;

d) scelta del livello di significatività;

e) norme per la conclusione dello studio.

6.14. *Finanziamento, relazioni, approvazioni, assicurazione etc.*

In riferimento al protocollo sarebbe spesso consigliabile precisare come comportarsi in una serie di problemi che direttamente od indirettamente possano influenzare la esecuzione ed i risultati dello studio.

Gli argomenti essenziali sono presentati più avanti ai punti 8-10 e comprendono finanziamento dello studio, assicurazione e problemi di responsabilità ed etichettatura.

6.15. *Sommario, supplementi.*

Il protocollo deve comprendere un esauriente sommario e allegati pertinenti (ad es. informazione ai pazienti, istruzioni al personale, descrizione di particolari procedure).

6.16. *Bibliografia.*

Deve essere inclusa una lista della letteratura citata nel protocollo.

7. *Scheda raccolta dati (Case Report Form).*

Per presentare in modo adeguato i risultati di uno studio clinico è essenziale che sia disponibile una raccolta del tutto esauriente di informazioni sul soggetto, sulla somministrazione del medicinale in esame e sul risultato delle procedure previste dal protocollo. Ciò si attua facendo uso di una scheda raccolta dati (C.R.F.) che deve essere approntata per facilitare l'osservazione del soggetto tenendo anche conto del protocollo dello studio. Nel preparare una CRF devono essere considerati i seguenti punti. L'elenco qui riportato non è esauriente e la CRF deve tener conto della natura del prodotto in esperimento. L'omissione di uno o più punti deve essere giustificata:

a) data, luogo ed identificazione dello studio;

b) identificazione del soggetto;

c) età, sesso, altezza, peso e gruppo etnico del soggetto;

d) caratteristiche particolari del soggetto (ad es. fumatore, dieta particolare, gravidanza, trattamento precedente);

e) diagnosi, indicazione per cui il medicinale è somministrato secondo il protocollo;

f) rispondenza ai criteri di inclusione/esclusione;

g) durata della malattia; intervallo dall'ultima manifestazione (se del casò);

h) dosaggio, schema posologico e somministrazione del medicinale; note sulla aderenza al trattamento (compliance);

i) durata del trattamento;

j) durata del periodo di osservazione;

k) uso concomitante di medicinali o terapie ed interventi non farmacologici;

l) regimi dietetici;

m) registrazione dei parametri di attività (comprendenti data, ora, firma di chi fa la registrazione);

n) eventi avversi osservati. Tipo, durata, intensità etc.; conseguenze e misure prese;

o) ragioni del ritiro (se del caso) e/o della apertura del codice.

8. *Finanziamento dello studio.*

Tutti i problemi finanziari correlati all'esecuzione di uno studio ed alla preparazione dei rapporti devono essere risolti e deve essere preparato un bilancio di previsione. Devono essere disponibili informazioni sulle fonti di supporto economico (ad es. fondazioni, fondi pubblici o privati, sponsor/produttore).Nello stesso modo deve essere chiaro come le spese sono suddivise, per es. pagamento di volontari, rimborso spese ai pazienti, pagamenti per esami particolari, assistenza tecnica, acquisto di apparecchiature, eventuali onorari o rimborsi ai membri del gruppo di ricerca, pagamenti ad Università/ospedali etc.

Le autorità competenti possono richiedere dettagliate informazioni su rapporti (economici o di altro tipo) fra il singolo ricercatore e il fabbricante del prodotto interessato, nei casi in cui tali informazioni non siano ovvie.

9. *Assicurazione e responsabilità.*

I pazienti ed i volontari sani che prendono parte ad uno studio clinico devono essere assicurati in modo soddisfacente contro ogni danno provocato dallo studio. La responsabilità delle parti in causa (sperimentatori, sponsor/produttore, ospedali/cliniche, etc.) deve essere chiaramente definita prima dell'inizio di uno studio su di un medicinale.

10. *Etichettature.*

Le prescrizioni della direttiva del Consiglio 65/65 CEE e successive modifiche sulla etichettatura devono essere applicate, per analogia, ai medicinali o al placebo impiegati in studi clinici. L'etichetta inoltre deve contenere le parole «Per studio clinico» e il nome del medico responsabile dello studio (sperimentatore).

11. *Sistemi di notifica/approvazione degli studi clinici.*

Negli stati membri in cui la normativa sui prodotti medicinali richiede la notifica o una richiesta di autorizzazione prima di iniziare uno studio, devono essere tenute in conto e seguite le norme nazionali. In alcuni paesi deve essere usato un particolare modulo. La notifica/domanda deve essere firmata dallo sperimentatore, dallo sponsor e dal capo della istituzione o dipartimento in cui lo studio deve aver luogo. La persona o le persone che firmano saranno ritenute responsabili secondo le normative nazionali, della conduzione dello studio comprese tutte le deviazioni dal protocollo. La notifica/domanda normalmente deve contenere le informazioni specificate nel modulo, un protocollo dello studio sperimentale con un breve sommario e le informazioni e documentazioni specificate nel presente documento, ma quanto richiesto può variare fra gli Stati membri. Per un prodotto già autorizzato come medicinale sarà di norma sufficiente un riferimento alle informazioni già presentate.

In generale le notifiche/domande devono essere presentate alle competenti autorità nelle seguenti situazioni:

a) prodotti medicinali non autorizzati: tutti gli studi clinici;

b) medicinali autorizzati, se lo studio è:

- pianificato per valutare nuove indicazioni;
- condotto in gruppi di pazienti non studiati in precedenza in modo adeguato;
- fatto con dosaggi considerevolmente superiori a quelli approvati in precedenza.

Inoltre, studi di fase IV, per.es. studi volti a determinare la frequenza di reazioni avverse o che coinvolgono un numero molto grande di pazienti da trattare (secondo quanto previsto nella autorizzazione alla immissione in commercio) per un periodo molto lungo o la valutazione di strategie terapeutiche, possono richiedere una notifica.

Uno studio multicentrico (limitato ad un solo paese) deve in genere essere considerato come un singolo studio per cui è necessario presentare una sola notifica/domanda completa con il protocollo principale e la documentazione. Oltre a ciò ogni centro deve presentare un modulo per confermare la sua partecipazione allo studio.

ALLEGATO 2

LINEE-GUIDA DI CUI ALL'ART. 1, COMMA 3, DEL DECRETO MINISTERIALE

Linee-guida per la qualità:

– sviluppo farmaceutico e convalida del processo (1);

– chimica dei principi attivi (1);

– prove di stabilità sui principi attivi e sui prodotti finiti (1);

– qualità dei prodotti fitoterapeutici (1);

– convalida analitica (2);

– procedura per la presentazione del drug master file europeo per i principi attivi (2).

Linee-guida per i prodotti ottenuti da biotecnologia:

– produzione e controllo di qualità di medicinali ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante (1);

– produzione e controllo della qualità di anticorpi monoclonali d'origine murina (1);

– sperimentazione biologica preclinica per la valutazione della sicurezza di medicinali ottenuti per via biotecnologica (1);

– produzione e controllo di qualità di medicinali a base di citochine ottenuti per via biotecnologica (2);

– produzione e controllo della qualità di anticorpi monoclonali umani (2).

Linee-guida per le prove cliniche (aspetti di carattere generale):

– raccomandazioni di base per lo svolgimento di prove cliniche di medicinali nella Comunità europea (1);

– studio clinico dei medicinali nei bambini (1);

– studio clinico dei medicinali nelle persone anziane (1);

– prove cliniche di farmaci ad azione prolungata con particolare riferimento ai prodotti a lento rilascio (2).

Linee-guida per le prove cliniche (classi terapeutiche):

– medicinali nel trattamento dell'insufficienza cardiaca (1);

– medicinali antiaritmici (1);

– medicinali antidepressivi (1);

– valutazione dei medicinali antitumorali nell'uomo (2);

– prodotti medicinali per il trattamento dell'epilessia (2).

Informazioni sui medicinali:

Note esplicative sui fogli d'informazione per i farmaci antibatterici (2).

---

(1) Linee-guida comprese nel volume III della pubblicazione della Commissione delle Comunità europee «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea», 1989, a cura dell'Ufficio delle pubblicazioni delle Comunità europee.

(2) Linee-guida comprese nel «Supplemento luglio 1990» al volume III della pubblicazione della Commissione delle Comunità europee «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea», a cura dell'Ufficio delle pubblicazioni delle Comunità europee.

92A2041

FRANCESCO NIGRO, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(4651398) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

L. 1.300